

Анализ распределения аллельных вариантов и генотипов *GRK5* у пациентов с различным фенотипом СН показал, что в группах больных со средней и тяжелой степенью СН (В+С) частота «дикого» аллеля А122 и гомозиготного генотипа А122А составила 0,99/0,97 против 0,89/0,79 в группе А, соответственно. При этом риск развития СН у носителей «дикого» А122 аллеля возрастает в 7,8 раза ( $p < 0,04$ ), а в случае с гомозиготным А122А генотипом – в 8,73 раза, что подтверждает ассоциированность исследуемого А122 полиморфизма и А122А генотипа с развитием заболевания. Мутантный 122Т аллель гена *GRK5* имел низкую, но существенно разную частоту встречаемости у пациентов групп В+С (0,01) против 0,11 в группе А, а гетерозиготный генотип А122Т в большей степени был представлен в группе больных с фенотипом А (0,21) против 0,03 в группах В+С. В исследуемых группах индекс массы миокарда левого желудочка ( $\text{г/м}^2$ ) составил  $133,85 \pm 27,8$  (фенотип Е) с тенденцией к увеличению от группы А ( $141,28 \pm 13,5$ ) к В ( $150,52 \pm 32,7$ ) и С ( $151,21 \pm 32,2$ ).

Таким образом, гетерозиготный генотип А122Т у больных с хронической СН может рассматриваться как протекторный, который защищает миокард от дезадаптивной гипертрофии и развития СН, поскольку продукт мутантного аллеля гена *GRK5* не может транслоцироваться в ядро и накапливаться там.

### **МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА**

Натрус Лариса Валентиновна, Амосова Екатерина Николаевна,  
Черняева Екатерина Игоревна, Верко Наталия Петровна

Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической  
медицины Национального медицинского университета имени  
А.А. Богомольца, Киев, Украина [Lnatrus777@gmail.com](mailto:Lnatrus777@gmail.com)

Сахарный диабет (СД) 2-го типа является мультифакториальным заболеванием. В настоящее время установлены гены, структурные полиморфизмы которых вносят вклад в развитие СД 2-го типа у человека. Одни из них могут влиять на этапе формирования ожирения и инсулинорезистентности, другие – на функциональную или пролиферативную способность бета-клеток. Генетическая предрасположенность также может вносить вклад в частое сочетание СД 2-го типа и сердечной недостаточности (СН). В условиях нарушения углеводного и липидного обменов, сопутствующих сосудистых нарушений и изменений регуляции кровообращения, развивается комплекс специфических изменений со стороны сердца, называемый диабетической кардиомиопатией.

В поисках молекулярно-генетических предикторов развития СН у пациентов с СД 2-го типа научный и практический интерес представляют гены, вовлеченные в регуляцию АД, а именно, гены РААС: ген ангиотензиногена (*AGT*) и ген рецептора 1-го типа ангиотензина II

(*AGTR1*). Замена аденина на цитозин в позиции 1166 в регуляторной области гена *AGTR1* ассоциируется с развитием артериальной гипертензии через изменение характера регуляции трансляции гена с помощью miR155, которая негативно регулирует экспрессию гена *AGTR*, связываясь только с мРНК дикого аллеля А. Нуклеотидная замена G на A в положении G-6A гена *AGT* ассоциируется с аминокислотной заменой Met235Thr в пептидной цепи ангиотензиногена, что сопровождается увеличением уровня экспрессии гена, концентрацией ангиотензиногена в плазме крови, которое приводит к увеличению содержания в плазме крови ангиотензина II и развитию АГ.

В исследовании, включающем 47 пациентов в возрасте 43-85 лет с различной степенью хронической СН (ХСН) и сохраненной фракцией выброса левого желудочка с СД 2-го типа в анамнезе СД, (n=17) и без него (n=30), изучались частоты A1166C полиморфизмов гена *AGTR1* и G-6A (M235T) гена *AGT* SNP-методом с помощью РТ-ПЦР.

Анализ полиморфизмов гена рецептора 1 типа ангиотензина II (*AGTR1*) у больных с ХСН и СД в анамнезе и без него было показано, что доля мутантного аллеля С (который ассоциирован с развитием АГ) в группе пациентов ХСН+СД выше практически в 2 раза по сравнению с пациентами без СД (0,27>0,15, соответственно,  $p<0,05$ ). Для группы пациентов ХСН+СД доминирующим был гетерозиготный АС генотип (АС>АА как 0,53>0,47), тогда как для пациентов с ХСН, но без СД в анамнезе преобладающим оказался гомозиготный генотип по дикому аллелю (АА>АС как 0,7>0,3).

Распределение G-6A аллельных вариантов и генотипов гена *AGT* в выборках больных ХСН+СД и ХСН без СД показало следующие результаты. У больных с ХСН на фоне СД 2-го типа чаще встречается гомозиготный генотип по мутантному аллелю (А-6А), а распределение генотипов имеет следующий вид: А-6А>G-6А> G-6G (0,50>0,31>0,19, соответственно). У больных же с ХСН, но без СД 2-го типа в анамнезе доминирующими были гомозиготный по дикому аллелю (G-6G) и гетерозиготный (G-6А) генотипы: (частота встречаемости 0,38).

Таким образом, у пациентов с ХСН на фоне СД 2-го типа преобладают аллели и генотипы генов РААС, которые ассоциированы с увеличением их продуктов. Вероятно, механизмы развития СН у пациентов с СД 2-го типа в анамнезе реализуются путем патогенетических изменений гена *AGT* и повышением содержания ангиотензиногена в крови, а изменения в гене *AGTR1* сопровождаются повышенной чувствительностью рецепторов к ангиотензину II, что запускает механизм развития артериальной гипертензии – одной из причин развития СН.